FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1962 N° 140

TITRE DE LA THESE

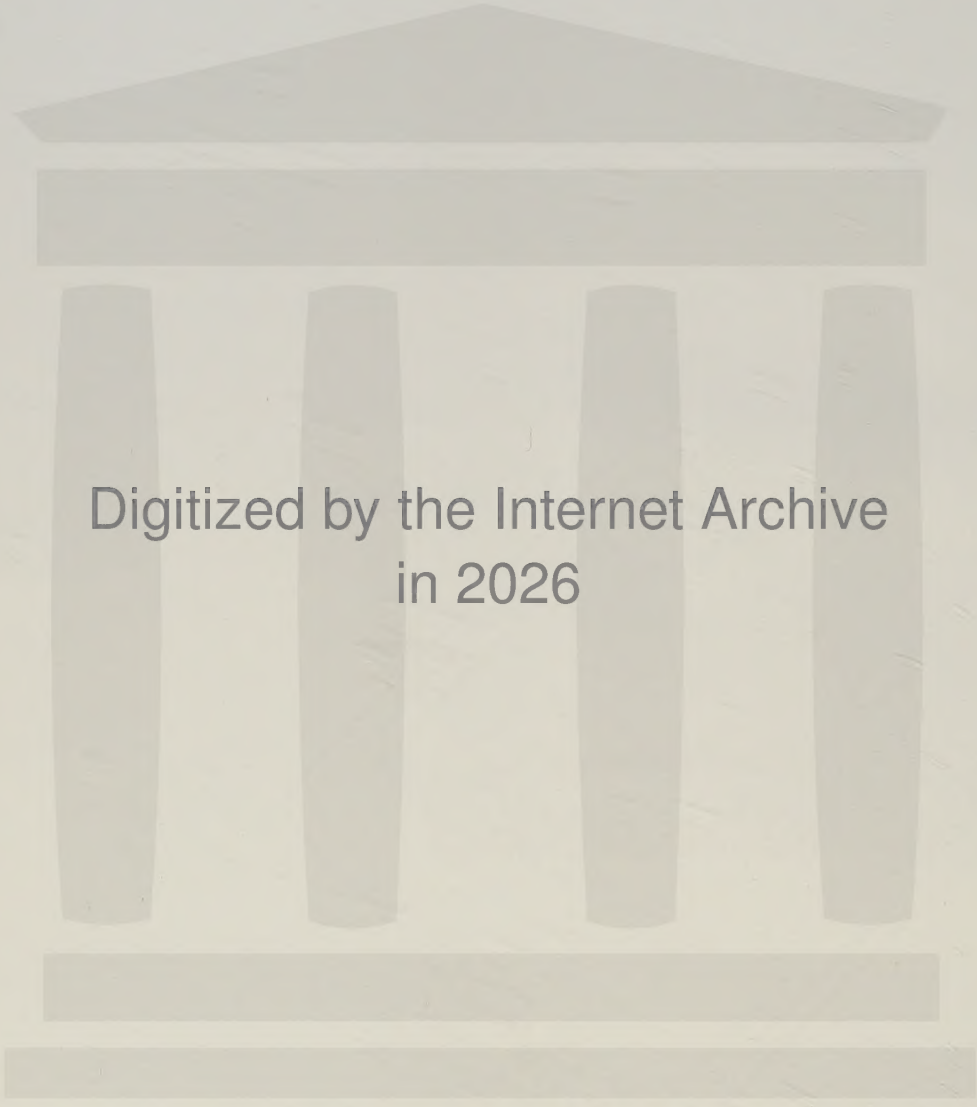
Contribution à l'Etude des Ichtyoses Congénitales diffuses

(A Propos d'une Observation Anatomoclinique Complète de Kératome Malin diffus Congénital)

THÈSE

présentée
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 29 Juin 1962
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

GAGNAIRE Jean
Interne des Hôpitaux de Grenoble
né le 17 Octobre 1933
à LA TRONCHE (Isère)


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550012_0020

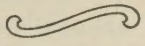
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1962 N° 140

TITRE DE LA THESE

Contribution à l'Etude des Ichtyoses Congénitales diffuses

(A Propos d'une Observation Anatomoclinique Complète de Kératome Malin diffus Congénital)



THÈSE

présentée

à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 29 Juin 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GAGNAIRE Jean

Interne des Hôpitaux de Grenoble

né le 17 Octobre 1933

à LA TRONCHE (Isère)

ULTE MIXTE DE MEDECINE
DE PHARMACIE DE LYON

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

LEPINE : Doyen Honoraire
Membre de l'Institut

M.H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

MMrs : M. LEVRAT Assesseur
L. REVOL, Assesseur

Professeurs Honoraires

COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE SANTY.

Professeurs

MM. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène Mentale
ROCHET	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
CHAMBON	Chimie Organique et Toxicologie
WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
FROMENT	Clinique et Prophylaxie Cardio-Vasculaire
CROIZAT	Clinique Médicale C
ENSELME	Clinique Biologique et Médicale
MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
GUILLEMINET	Clinique de Chirurgie Orthopédique et de Chirurgie Infantile
REVOL	Pharmacie Galénique et Matière Médicale
POLLOSSON	Clinique Gynécologique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique Médicale A
SOHIER	Hygiène et Action Sanitaire Sociale
DUCLOS	Clinique Stomatologique
BERNHEIM	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Ier âge
JOURDAN	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et Cryptogamie
BERTRAND	Clinique Chirurgicale C
BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique
ROCHE	Médecine Légale et Déontologie
COUDERT	Parasitologie et Pathologie Exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie & d'Audio-Phonologie
PAUFIQUE	Clinique d'Ophtalmologique
THIERS	Clinique de Dermatologie, syphiligraphie et allergologie

BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres.
DARGENT	Cancérologie.
GUICHARD	Anatomis pathologique.
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie.
PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel	Thérapeutique.
VACHON	Pathologie médicale.
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
KEHL	Histologie et embryologie.
PAPILLON	Radiologie.
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses.
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie & écologie sociale.
MONNET	Bactériologie.
BANSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales.
CHATONNET	Cliniques des maladies endocrimalogiques.
GUINET	

Professeurs à Titre Personnel

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine.	CIER J.François	Physiologie,
DORCHE	Technologie pharmaceutique.	BERTOYE	Bactériologi

Professeurs sans Chaire

ROMAN	Parasitologie.	CIER André	Pharmacie chimique & parmacologie
		PERROT	Chimie organique & toxicologie

Maitres de Conférences Agrégés

édecine

FEROLDI	Anatomie pathologique.
CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale.
DUROUX Emile	Anatomie.
BRETTE René	Thérapeutique.
DUMONT Louis	Histologie.
THIVOLET Jean	Hygiène.
GARIN Jean-Paul	Parasitologie.
MORET Robert	Physique.
BOUCHET Alain	Anatomie.
TOMMASI Michel	Anatomie pathologique.
RIFFAT Georges	Hygiène.
JOUVET Michel	Pathologie expérimentale.
FAVRE-GILLY Jean	Hématologie.

harmacie

ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie
MALLEIN René	Chimie analytique.
GRAS Jean	Chimie biologique.
PEYRIN Jean-Olivier	Physique.

. Agrégés en Exercice

MM. MATHIEU Jacques	Obstétrique
MARION Joseph	Orthopédie
GUINET Paul	Médecine Générale
PONT Maurice	Médecine Générale
VIGNON Georges	Médecine Générale
REVOL Louis	Médecine Générale
PLAUCHU Marcel	Médecine Générale
TRAEGER Jules	Médecine Générale
MARION Pierre	Chirurgie Générale
MICHAUD Pierre	Chirurgie Générale
JAUBERT DE BEAUJEU Michel	Chirurgie Générale
SAUTOT Jean	Chirurgie Générale
GUILLEMIN Georges	Chirurgie Générale
BURTHIAULT René	Obstétrique
GIGNOUX Marcel	Oto-Rhino-Laryngologie
FRANCOIS René	Pédiatrie
FREIDEL Charles	Stomatologie
DEVIC Michel	Médecine Générale
DESPIERRES Charles	Médecine Générale
DE MOURGUES Georges	Chirurgie Générale
FRANCILLON Jacques	Chirurgie Générale
SAUBIER Eugène	Chirurgie Générale
COLOMB Daniel	Dermatologie
COLIN Marcel	Médecine Légale
TOLOT François	Médecine du travail
GUYOTAT Jean	Neuro-Psychiatrie
SCHOTT Bernard	Neuro-Psychiatrie
DUMONT Martial	Obstétrique
BONAMOUR Georges	Ophtalmologie
DURAND Louis	Urologie
GARDE Alexandre	Médecine Générale
PERRIN André	Médecine Générale
LARBRE François	Médecine Générale
MORNEX René	Médecine Générale
NORMAND Jean	Médecine Générale
MARET Gilbert	Chirurgie Générale
DESCOTES Jacques	Chirurgie Générale
CHASSARD Jean Louis	Electro-Radiologie
ALLEGRE Georges	Neuro-Chirurgie
HUGONNIER René	Ophtalmologie
FAYSSE Robert	Orthopédie
GAILLARD Jean	Oto-Rhino-Laryngologie
KALB Jean Claude	Pneumo-Phtisiologie

Examinateurs de la Thèse

Président : Mr. H. THIERS

Assesseurs : Mr. F. DUGOIS
Mr. COUDERC
Mr. D. COLLOMB

A MA MERE

Qui n'a pas eu le bonheur de
nous voir terminer nos études
médicales, je dédie cette thèse.

In mémoriam.

A MON PERE

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse.

A MES ENFANTS

A MES SOEURS ET A MON BEAU FRERE

A MES BEAUX PARENTS.

A TOUS LES MIENS

A notre PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur H. THIERS

La place prépondérante qu'il occupe dans la Dermatologie française nous rend précieux l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de nous juger.

Sa bienveillante bonhommie, la vivacité de son esprit, l'originalité de sa pensée médicale, nous ont rendu trés agréable, les trois années de stage passées dans son service.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression minime de notre attachement le plus respectueux.

A notre MAITRE ET JUGE

M. LE PROFESSEUR P. DUGOIS.

Il est et restera pour nous le patron qui a su nous retenir et nous attacher. Les nombreux semestres que nous avons passé dans son service ont décidé de notre orientation médicale. Au cours de ces trois années nous avons pu admirer quotidiennement l'étendue de ses connaissances, la pénétration de son sens clinique. Nous avons surtout été frappé, de la façon dont sans relâche il s'est attaché à la guérison du malade et à son soulagement.

Qu'il sache notre fierté d'avoir été son élève et qu'il veuille bien trouver dans ce modeste travail un gage de notre sincère attachement.

A nos JUGES

M. le Professeur COUDERT.

Ses immenses qualités scientifiques nous font regretter de n'avoir pu aussi souvent que nous l'aurions désiré, bénéficier de ses conseils.

Nous lui sommes trés reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

M. le Professeur D. COLLOMB.

Sa présence parmi nos juges nous fait grand plaisir.

Nous le remerçions de nous avoir fait bénéficier aussi souvent de sa haute compétence et de son indulgence envers nos erreurs.

A Monsieur le Docteur P. COUDERC

Chef de Travaux d'Anatomie Pathologique
à l'Ecole de Médecine de GRENOBLE.

Depuis le début de nos études médicales, il a été pour nous l'ainé bienveillant.

Il nous a suivi au cours des conférences d'Externat, puis des Conférences d'Internat et depuis lors il a toujours représenté pour nous la source de conseils la plus sûre et la plus suivie.

C'est lui qui a dirigé la partie histologique de cette thèse et c'est un peu grâce à lui que nous avons pu réaliser ce travail.

Il est et restera toujours pour nous l'exemple que l'on doit suivre.

A Monsieur le Docteur H. CHATARD
Assistant des Hôpitaux.

Il a lui aussi beaucoup contribué à nous faire trouver notre voie.

La vivacité de son esprit, sa clarté d'exposition la diversité de ses compétences et de ses connaissances, nous ont beaucoup aidé au cours de ces trois dernières années et nous nous réjouissons de pouvoir le qualifier d'ami.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre immense gratitude.

A nos MAITRES à l'HOPITAL DE GRENOBLE

E X T E R N A T

M. le Professeur Agrégé..... BARRIE
M. le Professeur Agrégé..... BEAUDOING
M. le Professeur..... BONNIOT
M. le Professeur..... GRANDMAISON
M. le Professeur..... LEDRU
M. le Professeur..... PIAGET
M. le Professeur..... ROGET

I N T E R N A T

M. le Professeur ..... BETHOUX
M. le Professeur ..... DUGOIS
M. le Docteur..... FLANDRIN
M. le Professeur..... ROGET

§

A nos Conférenciers d'EXTERNAT et d'INTERNAT

Le Docteur COUDERC
Le Docteur COUPPIE

En témoignage de notre vive reconnaissance.

A tous mes camarades de l'INTERNAT DE GRENOBLE

La grande famille que nous avons toujours formé dans cette hospitalière maison restera le meilleur de mes souvenirs.

A TOUS MES AMIS

- I N T R O D U C T I O N -

Les ichtyoses congénitales diffuses représentent un chapitre confus de la pathologie infantile et dermatologique.

Depuis les premières descriptions classiques de VON HEBRA en I882, les travaux de BROCQ et de son école, le terme d'Ichtyose a servi d'étiquette à des dystrophies apparues à la naissance, ou au cours de l'enfance, comportant toutes plus ou moins une hyperkératose des téguments, et se transmettant de façon héréditaire.

Mais, malgré une littérature abondante, il n'existe aucune unité dans leur description, ni dans leur qualification.

Le terme d'ichtyose est employé isolément et probablement alors pour désigner l'ichtyose vulgaire. Parfois, l'ichtyose est qualifiée de "foetale" ou de "congénitale" et cette dénomination englobe des faits cliniques différents, appartenant au groupe des hyperkeratoses ichtyosiformes congénitales.

L'"ichtyose sebacée", ou"l'ichtyose collodionnée" répondent pour certains à la desquamation lamellaire du nouveau-né, pour les autres à une des nombreuses variétés des ichtyoses congénitales.

En outre, la plupart des observations sont incomplètes et imprécises, surtout dans leur description histologique et leur étude génétique.

Cependant, l'étude historique et l'analyse de l'évolution des idées concernant les ichtyoses permet de distinguer trois

grands courants de recherches :

I - Depuis BROCQ, il convient de distinguer dans le cadre des genodermatoses ichtyosiformes, les ichtyoses congénitales d'une part, et les ichtyoses vulgaires d'autre part. L'étude clinique de ces affections a été complétée depuis VON HEBRA, par DEGOS, TOURAINE (A) et LAPIERE.

2 - Bien individualisées et caractérisées sur le plan clinique, ces maladies ont bientôt été le sujet de discussions nosologiques :

Pour BROCQ et LEUGLET, pour LAPIERE, l'ichtyose vulgaire et l'ichtyose congénitale sont deux affections différentes.

Pour THIBIERGE, pour COCKAYNE, pour DEGOS dans la thèse de HALLEZ il existerait une unité nosologique incontestable. C'est également le point de vue défendu par A. TOURAINE, qui poussant l'esprit de synthèse beaucoup plus avant, englobe dans un même cadre, toutes les dystrophies cutanées hyperkératosiques et congénitales.

Tous les auteurs basent une partie de leur argumentation sur les rares études histologiques entreprises dans les ichtyoses congénitales et rapprochées des observations microscopiques effectuées dans les ichtyoses vulgaires.

3 - De toutes façons, la pathogénie des ichtyoses congénitales diffuses demeure trés incertaine et les études modernes s'attachent à définir les conditions étiologiques et les facteurs génétiques communs à toutes les ichtyoses.

*

* *

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas de Kératome malin diffus congénital grâce à l'obligeance de notre maître le

Professeur Agrégé DUGOIS et à l'amabilité du Professeur REBOUD et du Professeur ROGET.

Malgré une littérature abondante, nous n'avons trouvé que peu d'observations complètes, concernant ce sujet : la plupart des auteurs tant français qu'étrangers relatent des faits cliniques isolés, sans essayer d'en tirer une vue d'ensemble, ni des conclusions. Seule l'etiopathogénie parait avoir été longuement étudiée.

Il nous a paru intéressant à propos de notre observation de replacer le Kératome malin dans le cadre des ichtyoses congénitales diffuses.

Pour ce faire, après l'exposé clinique et histologique détaillé de notre observation, nous envisagerons successivement les aspects cliniques habituels de cette affection. Puis nous entreprendrons l'étude histologique à la lumière des documents recueillis dans la littérature et des prélèvements que nous avons pu effectuer à la naissance et après la mort de l'enfant. Ces trois chapitres nous conduirons naturellement à discuter la place nosologique du Kératome malin dans les ichtyoses congénitales ; puis les rapports existant entre les ichtyoses congénitales diffuses et les ichtyoses vulgaires. Enfin, nous étudierons les facteurs étiologiques et les théories pathogéniques avancées pour expliquer ces genodermatoses.

———§———

- OBSERVATION CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE -

RESUME : Enfant de souche nord africaine, née à terme présentant des lésions caractérisées de Kératome diffus congénital, type "foetus alligator". Décès 7 jours après la naissance.

- L'enfant BENAOU RDA, de sexe féminin est née le I8.8.I960 au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux. Le poids à la naissance est de 2 kg 700 ; la taille de 48 cm. L'enfant n'a pas été cyanosé, il est né en présentation céphalique et l'examen du placenta ne révèle aucune anomalie.

C'est un quatrième enfant issu de parents bien portant, non consanguins, sans antécédent pathologique notable. Chez la mère, les réactions serologiques syphilitiques prénatales étaient négatives.

Les frères et soeurs sont de constitution normale, sans passé pathologique ni trouble cutané.

A la naissance, l'aspect de l'enfant est trés particulier : tout le tégument est blindé d'une carapace dure, blanc jaunâtre, offrant la consistance du cuir. Le maximum des lésions est localisé à la face : ainsi le nez et les oreilles paraissent enfouis dans la gaine cornée. Il existe un ectropion des paupières, mais sans anomalie conjonctivale ni oculaire, les membres sont en demi-flexion.

Le nouveau-né est examiné le lendemain de sa naissance par le Professeur DUGOIS qui détaille ainsi son aspect:

"Le tégument est entièrement recouvert d'une carapace

kératosique, d'environ 8 à 10 mm d'épaisseur, Le maximum des lésions parait atteindre le tronc, l'extrémité céphalique, les extrémités des membres.

La face offre un aspect particulier : le maximum de Kératose atteint le front, le cuir chevelu où ne se voit aucun cheveu, le pourtour des yeux et les régions péri-auriculaires.

Les yeux apparaissent normaux ; les paupières sont le siège d'un ectropion aussi bien supérieur qu'inférieur. Il n'y a pas de cil.

Le nez est normal, mais la rétraction cutanée dilate anormalement les narines. La bouche est normale. Les pavillons des oreilles disparaissent sous la couche cornée.

Le tronc est le siège des lésions les plus importantes véritables plaques, dures, rigides, séparées par des fissures suintantes. Les membres sont immobilisés en demi-flexion ; les extrémités distales, en particulier les mains, ont un aspect véritablement sclérodermique. Les doigts sont rétractés en flexion et paraissent soudés entre eux ; le pouce est replié à l'intérieur de la main. Il existe un début de gangrène de l'extrémité du cuinquième et du quatrième doigt de la main gauche.

Dans les zones où la carapace est peu importante, la peau sous jacente, apparait normale, sans erythrodermie.

Une biopsie cutanée est pratiquée à l'emporte-pièce, dans une zone rétro-auriculaire où l'hyperkératose parait importante, et au niveau d'un pli, à la face antérieure du thorax.

L'examen histologique (50 G 11590) montre les aspects suivants. "La couche cornée verrucciforme ou lamellaire et partiellement décollée en surface, est quatre à cinq fois plus épaisse que le reste de l'épiderme.

Cette hyperkératose reste toujours orthoplasique. La couche granuleuse est également hyperplasique, représentée par quatre à cinq rangs de cellules bourrées de grains volumineux de Kératoyaline.

Au niveau du corps muqueux, des plages d'hyperacauthose modérée alternent avec des zones hyperplasique ou normales. En outre, existent des foyers de spongiose, dans lesquelles se situent des cellules claires, à cytoplasme paraissant condensé en une membrane périphérique. Leur noyau est souvent hyperchromatique, prépycnotique et dégénératif. Ces foyers d'exosérose ne s'accompagnent jamais d'exocytose. En quelques points existe une amorce de décollement épidermique entre la couche basale et la basale collagéno-réticulinique. Celle-ci ne semble pas sur les colorations spéciales être le siège d'altérations particulières.

L'épiderme contient également quelques cellules de LANGERHANS. Dans le derme papillaire et moyen, les capillaires sanguins ont une lumière bien visible, mais ne sont ni dilatés, ni congestifs. Les faisceaux collagènes dermiques sont normaux. Il n'y a pas d'infiltrat inflammatoire.

Les annexes pilo-sébacées apparaissent sub normales ; peut être trouve t'on une certaine hypsoplasie des glandes sébacées. Les prélèvements ne comportent aucune glande sudoripare.

Malgré l'importance des lésions, l'enfant parait s'alimenter normalement. Il est nourri au lait maternel. Le Professeur DUGOIS, prescrit une thérapeutique symptomatique, générale à base d'antibiotiques et locale faite de keratolytiques doux.

Le 23.8.1960, l'enfant est admis à la clinique médicale infantile (Professeur ROGET). L'état cutané est pratiquement

inchangé. L'enfant s'alimente normalement, ne présente pas de troubles digestifs ; son poids est de 2 kg 260. L'ex men viscéral est entièrement négatif.

Le dosage de la vitamine A et du carotène donne les renseignements suivants :

- Vitamine A : 62 unités internationales pour I00 cc de Plasma ;
- Carotène : I8,5 microgrammes pour I00 cc de Plasma.

(Les chiffres normaux pour les techniques biochimiques utilisées sont de I00 à I50 unités internationales de vitamine A pour I00 de de Plasma ; I00 à I50 microgrammes de carotène pour I00 cc de plasma).

Le 24.8.I960, l'état cutané, parait dans l'ensemble, sans modification, mais un examen attentif découvre au niveau du dos et du cuir chevelu, des plages de desquamation intense, laissant soupçonner un épiderme de couleur normale. Dans les zones d'aspect identique, au niveau du crâne, quelques cheveux sont visibles. Par contre l'ectropion oculaire et narinaire reste inchangé.

Le 25.8.I960, décès brutal de l'enfant : l'hypothèse d'une embolie bronchique par inhalation lactée, est avancée pour expliquer l'exitus inattendu ; celui-ci survenant peu de temps après le dernier repas.

Le 26.8.I960, l'autopsie est pratiquée par le professeur ROGET qui conclut : "l'examen viscéral est entièrement négatif. Il n'existe aucune anomalie ni malformation. Tous les organes sont entièrement normaux. Les pavillons des oreilles sont conformés normalement mais restent collés au plan osseux par l'épaisseur de la couche cornée. Les mains paraissent engainées dans une carapace mais il n'existe pas de malformation sous-cutanée". Des prélèvements sont pratiqués.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DES FRAGMENTS NECROPSIQUES (60 G II.6I0)

I°/ Revêtement cutané :

L'Aspect histologique est sensiblement superposable à celui déjà observé précédemment hyperkeratose considérable; hyperplasie de la couche granuleuse ; foyers d'hyperacauthose alternant avec des zones de corps muqueux hypoplasique ou normal, Sont également retrouvés des foyers d'exosérose sans exocytose, en regard desquels se situent des décollements sous épidermiques aboutissant à la constitution de micro bulles dont le toit est représenté par l'épiderme et le plancher par la basale réticulo collagène. Il existe également des zones de clivage situées en plein corps muqueux, en regard des plages d'altérations cytologiques déjà décrites : cellules claires à cytoplasme paraissant condensé en une membrane périphérique, avec un noyau hyperchromatique, prépyenotique et dégénératif.

En un point les lésions ont une morphologie totalement différente, en surface lamelles de kératine mêlées à des polynucléaires dégénérés, à des amas microbiens et à des débris végétaux, réfringents en lumière polarisée (coton ?) Dans le même secteur se situent des flots de perakératose. Il existe une brèche épidermique s'enfonçant jusqu'aux couches basales et comblée de polynucléaires et de leucocytes dégénérés. En outre, les cellules qui forment le fond de cette brèche sont disloquées par des lésions de spongiose et de spongiolyse. En regard de cette fissure, le derme papillaire et moyen est trés discrètement infiltréde lymphocytes et d'histiocytes.

Partout ailleurs il est normal ou discrètement oedématié Les annexes pilo sébacées sont normales. Les glandes sudoripares sont trés peu nombreuses. L'hypoderme ne montre aucune altération.

2°/ Foie.

Histologiquement normal.

3°/ Surrénales.

Congestion capillaire diffuse ; il n'y a pratiquement aucune altération nécrotique au niveau de la zone glomérulée.

4°/ Rein.

Congestion vasculaire diffuse - aucune altération glomérulaire, ni tubulaire.

En conclusion, l'observation que nous présentons est celle d'un nouveau-né de souche nord-africaine, né à terme et présentant des lésions caractérisées de kératome diffus congénital.

CLINIQUEMENT existait une majoration nette des signes cutanés au niveau de la face, du tronc et des mains. Cependant au niveau de la face, le nez et les oreilles sont visibles bien que noyés dans la gangue hératodermique. Il n'y a pas d'anomalie oculaire, ni conjonctive. Au niveau des mains, les doigts sont engainés dans cette carapace et rétractés en flexion comme dans une sclérodermie.

L'EVOLUTION s'est achevée par la mort au septième jour, alors que s'était dessinée une ébauche d'amélioration au niveau du dos et du cuir chevelu ; celle-ci contrastant avec l'état inchangé au niveau de la face.

HISTOLOGIQUEMENT seul le revêtement cutané est lése. L'image caractéristique d'hyperkeratose orthoplasique, d'hyperplasie de la couche granuleuse est associée à des lésions de spongiose sans exocytose et à des décollements bulleux intra épidermiques. Il n'y a aucune lésion inflammatoire dans le derme. Au niveau des plis cutanés, les images de surinfection restent trés localisés et sans retentissement vasculaire ou cellulaire important, dans le derme sous jacent.

§

- ETUDE CLINIQUE DES ICHTYOSES CONGENITALES DIFFUSES -

A la suite de cette observation de Kératome malin diffus congénital, il convient maintenant suivant le plan proposé, d'établir un bilan général des caractères cliniques et histologiques des ichtyoses congénitales diffuses.

Certaines de ces ichtyoses congénitales sont manifestement erythrodermiques ; d'autres ne présentent pas ce signe. Certaines de ces affections ont un caractère bulleux ; d'autres, non. Enfin, il existe des différences dans l'intensité le siège et l'évolution de l'hyperkératose.

Aussi présenterons nous tout d'abord une étude analytique des aspects élémentaires rencontrés avant d'envisager leur mode de groupement et les formes anatomo-cliniques des ichtyoses congénitales diffuses.

I°/ Les lésions élémentaires.

Nous étudierons successivement les altérations de l'épiderme, puis les autres atteintes viscérales possibles.

A / L'Atteinte Cutanée

a) l'Hyperkératose :

par principe elle est le caractère essentiel et constant. Son importance est parfois considérable, atteignant de 5 à IO mm d'épaisseur. Selon les observations (THIBIERGE - SIEMENS BRUHNS - HALLET). Tout le tégument parait blindé de plaques dures et rigides, séparées par des sillons et des fissures. Ces plaques sont le fait d'un épaississement énorme de la

couche cornée. Blanchâtres et opaques à la naissance, elles deviennent en quelques heures jaunâtres, brunâtres, rigides et inextensibles, offrant la consistance du cuir raccorni.

Les bords de ces plaques sont taillés à pic par des sillons et des fissures qui deviennent trés rapidement suintantes après la naissance etsaignotent.

Cette carapace est étendue à tout l'épiderme : son intensité est cependant variable selon le siège, moins marquée dans le dos, aux plis de flexion (THIBIERGE - RIECKE - BRUHNS - HALLET) Mais il n'y a pas de peau véritablement saine.

La limite de cette hyperkératose est bien marquée au point de jonction cutanéomuqueux. Si dans les cas extrèmes, la conjonctive oculaire, semble revêtue d'un enduit de même nature, une analyse semeiologique et histologique permet de se convaincre du contraire : il s'agit seulement d'une conjonctivite particulièrement intense (J HALLEZ - J. HALLET - NEIMANN).

Par ses caractères propres d'inextensibilité, cette hyperkératose est responsable d'un certain nombre de phénomènes : ectropions palpébraux et narinaires, rétraction des lèvres (BRUHNS) - véritable syndactilié des doigts des mains et des pieds ; attitude en demi-flexion des membres.

En cas de survie, cette hyperkératose peut s'améliorer passagèrement ; sous l'influence du traitement s'amorce une desquamation plus ou moins importante (NEIMANN - GRISLAIN). Mais les sujets gardent une peau sèche "ichtyosique" et alternent continuellement des épisodes d'hyperkératose et de desquamation lamelleuse.

b) l'Erythrodermie.

Depuis BROCQ et LEUGLET, la fréquence de ce caractère a fait l'objet de nombreuses controverses. La rougeur doit parfois être recherchée systématiquement sous les lésions kératésiques. Elle est parfois trés peu nette et même absente. DARIER lui même, dans son traité considère l'erythroderme comme trés inconstante.

L'hyperhydrose et l'hypersécrétion sebacée sont solires de l'erythroderme et sont généralement inversement proportionnelles à l'intensité de l'hyperkératose.

c) Les bulles :

Elles peuvent accompagner l'erythrodermie mais ne se voient pas en dehors d'elle. En d'autres termes elles ne surviennent jamais en peau saine, et c'est là l'essentiel de leurs caractères cliniques. On les retrouve surtout sur les fesses, et les membres inférieurs ainsi que dans les grands plis (S. LAPIERE - BARKER et SACHS - J. HALLEZ - Mme STOEBNER) Les descriptions classiques sont muettes sur les aspects du liquide de bulle, sans doute parcequ'il n'offre rien de particulier. Ces bulles peuvent s'accompagner ou non d'un signe de NIKOLSKY (S.LAPIERE - LORETAN - Mme STOEBNER).

B/ LES ATTEINTES ASSOCIEES A L'ATTEINTE CUTANEE.

L'atteinte cérébrale a été souvent signalée. Ceci n'est pas pour étonner si l'on se rappelle que la peau, le cerveau et l'oeil reconnaissent une origine commune ectodermique. KISSEL et BEUREY, TOURAINE, font entrer les ichtyoses congénitales dans le groupe des géno-neurodermatoses.

Des altérations électro encéphalographiques ont été signalées (KISSEL et BEUREY) - SJOGREN a recueilli 28 cas d'ichtyose congénitale associée à une idiotie congénitale et

a des troubles spastiques de type maladie de LITTLE (Mme STOEBNER). Les troubles caractériels et psychiques à type d'oligophrénie ont été notés (J. HALLEZ - J. HALLET - NEIMANN).

L'atrophie de la thyroïde est signalée plusieurs fois (MOURIQUAND - BARBEROUSSE - BUFFAM). On ne peut attribuer qu'une valeur de coincidence, aux observations uniques faisant état d'un thymus tumoral, d'un autre involué, d'un rein en fer à cheval, d'une imperforation anale. Certaines malformations enfin ne semblent être que des stigmates de prématurité, tels la cryptorchidie et les foyers hématopoiétiques dans le foie.

2°/ Les formes cliniques.

Les différentes lésions révélées par l'étude analytique s'organisent suivant des modes de groupement particuliers.

L'erythrodermie fait l'objet de certaines controverses : BROCQ et LEUGLET en font un caractère constant et donnent aux ichtyoses congénitales le nom d'erythridermis ichtyosiformes.

Cependant, ce stigmate cutané n'est pas toujours aussi apparent, il peu même être complètement masque ou absent. C'est ainsi que VIDAL (I882), UNNA et surtout DARIER ne le décrivent pas comme caractère principal et donnent à ces affections les noms d'hyperepidermotrophie généralisée (VIDAL) d'hyperkeratose ichtyosiforme (DARIER).

Beaucoup plus important semble le caractère bulleux ou non bulleux des lésions :

C'est ainsi que peuvent être distinguées des ichtyoses congénitales diffuses non bulleuses et des formes bulleuses.

A/ Les formes non bulleuses :

a) La forme la plus grave est le kératome malin diffus congénital (encore appelé ichtyose foetale maligne, ichtyose

foetale intra interine, keratose diffuse épidermique intra-interine, ichtyose foetale, type I de RIECKE,hyperkeratose ichtyosiforme généralisée, foetus arlequin, scaphander boy etc.. Mme STOEBNER).

La première description détaillée de cette moustruosité semble remonter à I792 (RICHTER). Les descriptions postérieures ne varient guère avec les auteurs (THIBIERGE - RIECKE - HEBRA - BRUHNS - HALLET).

L'hyperkératose généralisée, d'épaisseur allant de 5 à I0 mm suivant les endroits, donne aux téguments l'aspect d'une carapace de cuir raccorni et fissure. "A la face l'aspect est véritablement hideux" (THIBIERGE).Les paupières sont ectropiées, les orbites occupées par une masse rouge, charnue, formée par les conjonctives oedemateux.

Les lèvres sont distendues par la rétraction de la peau et font de la bouche une ouverture béante, laissant voir les gencives, la langue rouge et enflammée. Le nez n'est représenté que par les deux orifices narinaires encombrés de débris cornés. Les oreilles sont invisibles.

Cette forme majeure s'accompagne souvent de malformations importantes , doigts soudés en syndactylie, courbés en griffe ; membres rétractés en demi flexion ; organes génitaux peu développés, le pénis est trés court, le prépuce manque, les testicules restent à l'orifice des canaux inguinaux.

Cet état est incompatible avec la vie : la rétraction des lèvres rend souvent la succion et l'alimentation impossible. Les fissures et les crevasses découpant la carapace cutanée,saignent s'infectent. La constriction du thorax par le blindage des téguments gène la respiration.

Heureusement les cas connus restent rares. BALLANTYNE en I902 en trouvait 42 cas dans la littérature. ADRIAN en I906 en notait 50 et COCKAYNE 62 en I933.

Depuis lors, l'étude bibliographique complète de J. HALLET en I955 en rapporte 23 nouveaux cas graves. Depuis cette publication, nous en avons relevé 6 nouvelles observations, dont la notre publiée en collaboration avec le Professeur DUGOIS et le Docteur COUDERC en I960.

b) <u>la forme moyenne</u> représente une dystrophie de même type que la précédente, mais moins grave et compatible avec une certaine survie. Il est difficile là aussi d'établir une certaine correspondance entre les faits décrits par les divers auteurs sous des pseudonymes variés : ichtyose sébacée de Kaposi - hyperkeratose diffuse congenitale grave de DARIER - erythrodermie ichtyosiforme foetale de BROCQ, DE LAPIERE, de Madame STOEBNER.

La peau, recouverte dès la naissance d'une pellicule vernissée et luisante, ressemble fortement à une croûte de collodion. Dépourvue d'élasticité, elle se fendille rapidement, surtout aux plis de flexion; puis elle se détache en larges écailles sèches, qui desquament spontanément.

Au niveau de la face, l'aspect est moins monstrueux que dans le keratome malin, mais les mêmes lésions existent à un moindre degré.

Ectropion des paupières, éversement des lèvres qui peuvent cependant donner une occlusion complète de la bouche ; nombreuses rhagades péribuccales en éventail. Les oreilles sont visibles mais le pavillon reste déformé, collé au crâne, contre lequel il est maintenu par la couche de "collodion".

Les cheveux poussent normalement, ainsi que les cils et les sourcils les ongles existent. Leur croissance peut être anormalement rapide. La présence de dents congénitales reste tout à fait exceptionnelle. Elles sont en ce cas, déformées, mal implantées.

L'enfant conserve une attitude foetale en demi flexion. L'élevage de ces enfants reste très difficile. La plupart d'entre eux meurent d'infections intercurrentes (Bronchopneumonie, Staphylococcie, pleuro pulmonaire - infections urinaires, dyspepsie, mastoïdites...) MERKLEN et Collaborateurs, citent l'observation d'un enfant ayant atteint l'âge de I9 mois. HANAK et RASKA ont publié un cas de guérison après un traitement au cortancyl (suivi depuis 3 ans). Madame STOEBNER note une survie de 3 mois, une de I3 mois seulement.

Cette forme moyenne correspond au type II de RIECKE. Elle est rare ; SHELMIRE en I955 n'a pu en rassembler que I4 cas dans la littérature. Depuis cette date il faut citer les observations de DUPERRAT et BOUCCARD I959. HANAK et Collab. LORETAN I958 - NEIMAN I957 - ROLLIER et GRANGETTE I958 - SCOTT et STONE I955 - SMITH I957 - Mme STOEBNER I962.

Il est à signaler que la aussi l'erythrodermie parait un caractère secondaire. J. HALLEZ dans sa thèse, individualise même nettement une forme non erythrodermique de l'ichtyose foetale moyenne. Il en donne pour exemple le cas publié par JULIEN MARIE en I950.

c) <u>la forme mineure</u> toujours benigne parait correspondre à "lerythroderme congénitale ichtyosiforme" de BROCQ, au "revêtement keratosique exfoliant" de THIBAUT.

Cette affection débute presque toujours à la naissance ou au plus tard dans les premiers mois de la vie. La dystrophie persiste ensuite sans grand changement pendant de nombreuses années. Mais certains de ses caractères peuvent s'atténuer avec le temps en particulier l'erythrodermie.

Les téguments sont recouverts d'un enduit étendu à toute leur surface ; une dessication rapide conduit à un fendillement étendu, surtout aux plis de flexion ; mais les crevasses

restent superficielles. L'épiderme sous jacent est normal ou erythrodermique. Certains auteurs (BROCQ et LENGLET - LAPIERE - Mme STOEBNER) fait même de cette erythrodermie un des symptomes principaux de cette affection. "Cette rougeur est sensiblement la même que celle qui est provoquée par une brûlure du Ier degré" (Mme STOEBNER). Intense dans certaines régions comme le cou, les plus articulaires, les membres, elle est moins marquée au visage et au tronc.

BROCQ insiste sur la secrétion seborheique du cuir chevelu et de la face. "Les phanères ont une croissance rapide - On est obligé de les couper 2 à 3 fois plus souvent que chez un individu sain".

Il n'existe en général pas de malformation si ce n'est celles pouvant dépendre de la prématuration.

La fréquence de cette forme mineure parait pou importante. J. HALLEZ en retient une dizaine d'observations certaines dans sa thèse ; GARCES et DONOSO en rapportent un cas en I956, Mme STOEBNER un en I96I. En fait, il semble qu'il y a eu trés souvent confusion dans les termes et leur corresponsance. De plus, on peut supposer que les observations publiées ne représentent pas le total des affections de ce type reconnues.

B/ Les formes bulleuses.

C'est surtout LAPIERE qui a contribué à leur donner un classement en tous points superposable au précédent.

a) la forme létale a été décrite pour la première fois par BIZARD et LANGEVIN (Loc. cit. LAPIERE). Son étude a été reprise par cet auteur d'après une observation personnelle. Il ne s'agit pas à proprement parler de bulles, mais plutôt d'un décollement épidermique étendu, atteignant les membres, le tronc, l'abdomen ; respectant la face.

Cette altération survient dès les premières heures de la vie. Le processus d'hyperkératose est mineur, sans modification de la souplesse cutanée, exception faite des paumes des mains et des plantes des pieds.

b) dans la forme moyenne ; la maladie est nettement erythrodermique, du moins pendant les premières années. Elle débute toujours par des poussées bulleuses, entraînant des décollements plus ou moins importants. Le caractère ichtyosique n'apparaît pas au début.

Les épisodes bulleux se succèdent sur une peau erythrodermique pendant une ou plusieurs années, avant que ne s'affirme le caractère hyperkeratosique.

Celui-ci ne devient le symptome majeur que vers l'âge de cinq à dix ans. Cet état ichtyosiforme reste beaucoup moins généralisé que dans les formes non bulleuses : il prédomine aux plis de flexion, aux régions palmo plantaires, affectant ainsi une disposition grossièrement similaire à ce que l'on observedansles ichtyoses congénitales non bulleuses.

Cependant, l'hyperkératose est souvent plus friable, squameuse.

c) les formes légères sont représentées par certaines anomalies de la keratinisation, siègeant au niveau des paumes et des plantes des pieds, avec des bulles épisodiques. Ce sont toujours des altérations focalisées sortant du cadre de notre étude.

En conclusion, deux séries de faits cliniques paraissent s'individualiser : grâce à la présence ou l'absence de lésions bulleuses, et au caractère évolutif de la maladie. Mais en pratique, les faits ne sont pas toujours aussi tranchés et il faut admettre de nombreuses formes de passage.

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL clinique des ichtyoses congénitales diffuses se pose évidemment suivant la distinction qui vient d'être proposée :

A/ Dans les formes non bulleuses.

Les formes majeures ne posent en fait aucun problème diagnostic. L'aspect monstrueux de l'enfant, les malformations du visage, la date d'apparition de phénomènes ne laissent aucun doute. Seule, la méconnaissance des descriptions classiques peut faire errer le diagnostic.

Dans les formes d'intensité moyenne, il y a lieu de discuter la desquamation collodionnée du nouveau né. Il semble, en fait que sous ce vocable, on englobe des faits cliniques trés différents : la véritable desquamation lamelleuse du nouveau né parait rare. L'enfant nait recouvert d'un enduit jaune verdâtre, ayant l'aspect du collodion. Cet enduit et non la peau qu'il recouvre, se fissure ; les lamelles s'éliminent au bout de quelques jours, laissant à nu une peau normale. Les cheveux sont indemnes, les muqueuses palpébrales sont normales. Dans les formes légères le diagnostic ne se pose pas à la naissance. Il sera à faire à partir de cinq à dix ans, avec l'ichtyose vulgaire. La symptomatologie classique veut qu'en principe, il n'y aie pas d'hyperkeratose au niveau des plis et des zones d'hyperhydrose, en cas d'ichtyose vulgaire. Bien souvent ce signe distinctif est contingent et seule l'évolution permet de trancher.

B/ Dans les formes bulleuses.

Il importe d'envisager leur diagnostic avec les affections congénitales bulleuses, en particulier celles qui présentent ce caractère dès la naissance.

Ce sont surtout les épidermolyses bulleuses qui peuvent prêter à confusion. Affections également congénitales, se transmettant héréditairement en dominance ou en recessivité ;

elles ont été classées par A. TOURAINE sous trois rubriques :

- Les Epidermolyses bulleuses simples appelées également "pemphigus héréditaire traumatique" (BROCQ). Les bulles apparaissent à la naissance, ou plus souvent dans les premiers mois de la vie. Sous l'effet d'un frottement, d'un traumatisme même minime, il se forme une bulle superficielle, disparaissant en quelques jours, sans laisser de trace. Cette affection se transmet en dominance.

- L'Epidermolyse bulleuse dystrophique à tendance hyperplasique, se transmet également en dominance régulière. Elle débute dès les premières semaines et persiste toute la vie. Elle est caractérisée par l'apparition de bulles spontanées et provoquées par des pressions ou des traumatismes minimes. Les bulles laissent des cicatrices arrondies, plus ou moins atrophiques et leuco-mélanodermiques.

Des dystrophies unguéales, des malformations des extrémités digitales, des altérations dentaires complètent le tableau.

- l'Epidermolyse bulleuse dystrophique a tendance hypoplasique, est par contre récessive. Sa forme majeure a été isolée par HEINRICHBAUER se manifestant à la naissance, elle est fatale en quelques jours.

D'autres formes atténuées sont compatibles avec une certaine survie mais se signalent par l'importance des bulles et des phénomènes cicatriciels secondaires à celles-ci : cicatrices atrophiques, rétractiles, altérations digitales hypotrophiques, rétractions tendineuses.

Les lésions cutanées graves font toujours partie d'un ensemble ou la part nerveuse est importante : idiotie, débilité mentale, convulsions, troubles locomoteurs du type maladie de LITTLE.

La maladie de DARIER peut présenter des vésicules ou des bulles dans son tableau clinique, mais ces lésions apparaissent trés secondaires.

Ce serait pousser trés loin la systématisation que de vouloir discuter le diagnostic d'une incontinentia pigmenti. Les auteurs anglo-saxons, CARNEY en particulier insistent sur le premier stade qui est souvent bulleux. Cependant, la topographie des lésions, les pigmentations, les altérations verruco licheniennes ne permettent guère de penser à une ichtyose congénitale bulleuse.

Bien que certaines études fassent état du problème posé par la maladie de LUTZ LEWANDOWSKY, les caractères cliniques et évolutifs de cette affection sont trop éloignés de ceux de l'ichtyose bulleuse, pour mériter qu'elle soit évoquée ici.

§

- ETUDE HISTOLOGIQUE -

Les protocoles histologiques dans les cas d'ichtyose congénitale diffuse, sont généralement peu détaillés. Ils permettent cependant de constater à la quasi unanimité des observateurs, l'absence de lésion viscérale malformative associée à l'anomalie épidermique. L'intérêt de notre observation réside certainement dans le fait qu'il a été pratiqué une biopsie le lendemain de la naissance; et qu'une autopsie complète a permis de prélever des lésions cutanées ayant évolué pendant 7 jours.

Les faits d'observation histologique peuvent se classer d'une manière trés superposable aux formes cliniques, et nous étudierons successivement les lésions microscopiques des ichtyoses congénitales diffuses non bulleuses puis celles des ichtyoses congénitales diffuses bulleuses. Nous verrons, qu'elles ne résument pas la totalité des observations, et qu'il est nécessaire d'envisager un chapitre spécial des formes de passage.

I°/ ICHTYOSE NON BULLEUSE.

Les quelques examens histologiques existant sont d'une grande monotonie. L'hyperkératose orthoplasique est l'élément essentiel, traduction microscopique de symptome clinique dominant.

Classiquement elle ne s'accompagne d'aucune autre altération épidermique. Cependant, quelques auteurs signalent sans y attacher une signification particulière (HALLET - NEIMANN) l'existence de lésions de corps muqueux à type d'"altération cavitaire".

Les couches malpighiennes profondes sont normales. Le derme n'est pas altéré. Cependant, on note presque toujours des images de congestion vasculaire active, avec assez souvent un infiltrat cellulaire inflammatoire.

L'état des annexes pilosébaccés et sudoripares, est le plus souvent passé sous silence.

2°/ LES ICHTYOSES BULLEUSES.

Dans un mémoire récent, LAPIERE signale la rareté des études histologiques concernant les ichtyoses bulleuses congénitales diffuses. Depuis les travaux de NIKOLSKY, seules les publications de REYES en I945, de BARKER et SACHS en I953, de LAPIERE en I957, apportent des documents iconographiques convaincants.

La couche basale apparait composée de cellules normales ; mais dans le corps muqueux, certaines cellules montrent un protoplasme granuleux, réticulé ; il se crée un espace cavitaire cytoplasmique, autour d'un noyau dégénératif et prépycnotique.

Lorsque ce processus atteint en nombre suffisant les cellules malpighiennes, il se forme une véritable zone réticulée au niveau de laquelle le clivage est possible. Le toit de la bulle est constitué par les cellules granuleuses et la couche hyperkérayosique.

Dans le derme, une vasodilatation nette mais sans infiltrat cellulaire inflammatoire périvasculaire, s'accompagne pour LAPIERE d'une hyperplasie des glandes sudoripares.

La jonction dermo épidermique ne présente pas d'altération notable. La basale reticulo collagène apparait normale.

3°/ LES FORMES DE PASSAGE :

Notre observation histologique ne peut être totalement

intégrée à l'une ou à l'autre de ces descriptions. En effet, il nous faut tenir compte de l'hyperkeratose d'une part et des modifications des couches profondes de l'épiderme d'autre part.

- L'Hyperkeratose orthoplasique est manifeste ainsi que l'hyperplasie de la granuleuse. Elle est en tous points semblable à ce que l'on note dans les études histologiques se rapportant aux ichtyoses diffuses non bulleuses.

- Dans les couches profondes sont associées des lésions cytologiques et des formations bulleuses.

a) Les altérations cellulaires des couches épidermiques basales se rapprochent de celles rencontrées dans les erythrodermies ichtyosiformes bulleuses et que LAPIERE réunit sous le patronyme d'"altération cavitaire". A savoir clarification du cytoplasme qui semble condensé en une nince sertissure périphérique. Le noyau hyperchromatique est cerné par un halo optiquement vide. Les ponts intercellulaires n'apparaissent pas dans les zones d'altération.

Relevons au passage que ces modifications ne sont pas si particulières aux ichtyoses bulleuses, que LAPIERE voulait bien l'admettre, puisque nous l'avons vu, NEIMANN et HALLET les ont signalés dans des observations de Kératome malin diffus.

b) Les foyers d'exoserose sans exocytose se voient dans les couches profondes de l'épiderme. Ces plages sont beaucoup plus importantes sur le prélèvement necropsique après 7 jours d'évolution. Cependant, nous ne croyons pas devoir incriminer des phénomènes d'histolyse cadaverique. En effet, on retrouve ces altérations à un stade parcellaire, et avec une moindre intensité, dès les premiers prélèvements.

Aucune altération visible n'a été notée, concernant la basale réticulo-collagène.

c) Les images bulleuses que nous avons constaté, sont de localisation dermoépidermique et intraepidermique.

Dans le premier cas, s'ébauchent de véritables décollements dermo-épidermiques, dont le toit est représenté par toute l'épaisseur du revêtement cutané et le plancher par la [illegible] basale.

Ces décollements se retrouvent toujours au voisinage des plages d'exosérose des couches profondes de l'épiderme. En regard de ceux-ci le derme papillaire apparait également oedémateux, et les capillaires sanguins dilatés, bordés par un endothelium à cellules turgescentes et tuméfiées.

Les décollements intra épidermiques sont situés en plein corps mu ueux, sans liaison évidente avec les désordres que nous venons de décrire ; mais par contre, ils sont toujours retrouvés au contact ou à l'intérieur même des plages d'altération cellulaires avec "cavitation".

Il est à noter que ces bulles intra épidermiques restent de petite taille, sans aucune traduction clinique.

Si LORETAN a pu faire état d'une évolution bulleuse d'un kératome malin, ses constatations sont restées d'ordre clinique et dans le domaine de ces formes de passage, il semble que notre observation histologique, puisse prendre une place privilégiée.

C'est pourquoi, nous nous sommes attachés tout particulièrement à l'étude des rapports existant entre les foyers d'exosérose et les altérations cavitaires d'une part, et les bulles dermo épidermiques ou intra épidermiques d'autre part.

En d'autres termes, il convient d'étudier maintenant les données de l'histogenèse des ichtyoses congénitales diffuses.

_____§_____

- H I S T O G E N E S E -

Dans ce chapitre, la production exagérée de kératine nous retiendras peu en regard du mécanisme de la formation des bulles.

- L'Hyperkeratose est orthoplasique, allant de pair avec une couche granuleuse nettement hypertrophiée et une hyperhémie du derme superficiel et moyen.

A l'hypothèse d'une hyperactivité épidermique, sous la dépendance de troubles vasculaires du derme, peut s'opposer un mécanisme inverse avec une absence de desquamation sous la dépendance de facteurs peu connus.

Pour DEGOS en effet, dans la thèse de HALLEZ cet état de fait découlerait d'une hyperhemie d'origine inconnue. La traduction clinique de cette congestion vasculaire étant bien entendue l'erythrodermie.

L'absence de desquamation participerait d'une absence de la maturation cellulaire normale au niveau des couches cellulaires malpighiennes et granuleuses, avec en particulier une conservation anormale de la cohesion intercellulaire, (BOWEN - TOURAINE). Cette assertion manque, à notre avis de preuves histologiques. Il parait à priori difficile de concevoir que dans une même affection, à deux " différents de l'épiderme, il puisse coexister des altérations facilitant le clivage épidermiques avec une véritable acantholyse, et des modifications tendant au contraire à renforcer la cohésion intercellulaire.

De toutes façons et nous y insistons, cette hyperkeratose apparait nomme normale mais aucun travail histochimique,

n'est venu à notre connaissance étayer cette hypothèse.

Beaucoup plus interessant nous parait le mécanisme de formation des bulles.

Deux groupes d'interprétation méritent d'être retenus.

Dans le premier, la formation des bulles s'effectue à partir des phénomènes d'exosérose. Le liquide intercellulaire accumulé, finit par rompre les ponts intercellulaires, ou les lésions cellulo-basales , et par constituer une cavité intra-épidermique, dans les assises inférieures, ou dermo épidermique.

Ces manifestations s'accompagnent d'un oedème du derme superficiel et d'une congestion vasculaire. En somme il s'agirait d'un phénomène purement mécanique.

Mais on comprend mal alors, pourquoi les décollements bulleux ne sont pas trouvés de façon habituelle dans les kératomes malins diffus ; ceux-là même ou il est fréquent de constater une congestion du derme sous-jacent.

Il convient également d'insister sur l'absence d'altération histologiques et hystochimiques, décelables de la basale reticulo-collagène, tout au moins au microscope photonique.

Si de tels faits doivent être pris en considération, ils ne peuvent cependant tout expliquer, et en particulier un certain nombre de bulles intro-épidermiques.

Aussi doit on rechercher dans une atteinte primitive des cellules épidermiques, la raison des altérations bulleuses constatées.

Les lésions "d'altération cavitaire" semblent bien précéder les formations bulleuses. Dans les observations de LAPIERE, elle s'accumulent, puis c'est à leur niveau que se crée un clivage amorçant le décollement.

Dans notre cas, ces modifications cellulaires se re-

trouvent toujours trés nombreuses, au voisinage des bulles.

Il semble logique d'admettre que ces lésions s'accompagnent d'une atteinte irreversible des tonofibrilles et des ponts intercellulaires, précédant de peu le clivage intra épidermique.

Reste à expliquer le mécanisme de cette destruction. Pour LAPIERE il s'agit d'une acantholyse primitive : les tonofibrilles rompues, altérées sont rétractées, condensées en un matériel cytoplasmique périnucléaire. L'aspect reticulé est donné par les images des cuticules cellulaires dépourvues de toute attache entre elles et contenant un "grelot" nucléaire isolé, pré pycnotique.

Mais nous nous demandons si cette acantholyse n'est pas en réalité secondaire à une dyskératose.

C'est évidemment sur de simples arguments morphologiques que nous avançons cette hypothèse histogenetique.

La discussion que nous ouvrons ici, n'est pas sans rappeler celle qui a été soulevée par A. DUPONT, à propos du pemphigus familial benin de GOUGEROT-HAILLEY - HAILLEY et de la maladie de DARIER dans sa variété vesiculeuse. Cet auteur en effet, se demande si malgré l'analogie morphologique et histologique, il ne s'agirait pas dans la première de ces affections d'une destruction du système de cohésion intercellulaire, survenant secondairement à une altération du métabolisme soufré des cellules elles mêmes. En d'autres termes le primum moyens serait la dyskératose, l'acantholyse n'intervenant qu'après une altération cellulaire importante tant sur le plan morphologique que fonctionnel.

Au contraire, dans le pemphigus familial benin, l'acantholyse se retrouve, sans dyskeratose primitive.

Nous ne voudrions pas nous justifier uniquement en rappelant une théorie émise par un maitre éminent de la dermatologie. Nous croyons nécessaire d'entreprendre une série de recherches histochimiques portant sur les radicaux disulfures et sulphydriles, dont le rôle dans le processus normal de la kératinisation n'est plus à démontrer.

Ces recherches sont en cours, en ce qui concerne notre cas de kératome malin, mais elles sont encore trop incomplète pour que nous puissions en faire état ici.

Il nous semble encore indispensable de confronter nos résultats avec ceux obtenus dans les dyskératose bulleuses, et les acantholyses. Nous désespérons d'ailleurs d'obtenir une observation de maladie, de HAILEY - HARLEZ, ou de DARIER dans sa variété bulleuse dont la rareté est bien connue.

Il resterait pour être complet, à envisager dans le déterminisme de la formation des bulles, l'hypothèse de perturbations de la permeabilité de la membrane dermo épidermique. Une brève étude histochimique ne nous a montré aucune anomalie particulière. Des études au microscope électronique nous renseigneront sans doute sur ce chapitre essentiel de la pathologie cutanée dont la lésion élémentaire résiderait en une modification physicochimique de cette basale.

Au terme de ce chapitre, il faut regretter la rareté des observations histologiques, car la discussion nasologique que nous allons entreprendre maintenant est basée autant sur les caractères cliniques et évolutifs des affections en cause que sur les altérations microscopiques qui peuvent les individualiser.

§

- DISCUSSION NOSOLOGIQUE -

L'autonomie nosologique des ichtyoses congénitales diffuses, peut elle s'affirmer dans le cadres des ichtyoses?

Est-ce que l'ichtyose congénitales diffuse bulleuse constitue une entité distincte des ichtyoses congénitales non bulleuses ?

C'est à ces deux questions que nous devons tenter maintenant de répondre.

I°/ Rapport des ichtyoses congénitales diffuses avec les ichtyoses vulgaires.

Classiquement depuis HEBRA, VIDAL, BROCQ, l'opposition est formelle tant sur le plan clinique, histologique, qu'évolutif et génétique, entre les ichtyoses congénitales diffuses et les ichtyoses vulgaires.

Sur le plan clinique, la date de début, la topographie des lésions d'ichtyose, leur mode évolutif, l'intensité des secrétions sudorales et sébacées sont autant de caractères différentiels parfaitement décrits dans tous les traits classiques, et sur la description desquels nous ne pensons pas devoir revenir.

Cependant DEGOS dans la thèse de HALLEZ, entreprend une étude critique de ces faits. Cet auteur note l'absence d'hyperkératose palmoplantaire ; dans un cas d'ichtyose congénitale certaine.

Il remarque les importantes variations évolutives de l'ichtyose vulgaire et leurs caractères de gravité, toute relative en fonction de la précocité d'apparition. Pour DEGOS, il n'y a

pas d'argument clinique irréfutable de l'identité des deux états morbides.

- Sur le plan histologique, les différences sont trés relatives. LEVER en particulier pense que l'ichtyose congénitale n'est séparée de l'ichtyose vulgaire que par l'importance de l'hyperkeratose.

A l'inverse des données classiques, pour cet auteur, la couche granuleuse est généralement atrophiée dans l'ichtyose congénitale, ainsi qu'il est d'observation courante dans l'ichtyose vulgaire.

- Quant à l'interprétation génétique de ces deux affections, il est également difficile d'en tirer un argument différentiel.

Classiquement l'ichtyose vul gaire est une génodermatose se transmettant en dominance régulière, alors que l'ichtyose congénitale a tendance à se transmettre suivant un mode recessif.

En fait, on ne peut trancher nettement :

Dans l'ichtyose vulgaire, la transmission se ferait soit en dominance régulière, soit en recessivité simple ou sexuelle. TOURAINE range dans le type recessif les formes avec résistance physique et psychisme abaissé, pouvant parfois "faire parler de facteur letal ou sub-létal".

Dans l'ichtyose congénitale, on retrouve également cette dualité du patrimoine génétique. Il est à noter d'ailleurs que là aussi, la transmission recessive s'accorde avec les faits d'observation, les plus graves alors que la dominance reste toujours compatible avec une vie normale.

Ainsi sans pour autant apporter d'arguments formels à une théorie uniciste, LEVER DEGOS et A. TOURAINE démontrent la fragilité des barrières nosologiques établies entre les ichtyo-

ses congénitales et les ichtyoses vulgaires.

2°/ Nosologie des ichtyoses congénitales diffuses.

La discussion nosologique s'appuie sur des arguments cliniques histologiques et génétiques. Deux écoles unicistes et dualistes sont opposées.

1°/ C'est sur la base des données cliniques et histologiques que LAPIERE, après BROCQ veut séparer formellement les "erythrodermies ichtyosiformes congénitales" en deux entités morbides différentes.

Certes les symptomes cliniques sont parfois polymorphes et variables, mais l'histologie permet d'identifier cette "couche reticulée" dont la constitution précède l'éclosion des décollements bulleux.

La constatation de ces altérations dès la naissance, oblige à admettre leur développement pendant la vie foetale (GATES - COCKAYNE - J. HALLET).

Sans préjuger des facteurs étiologiques, il est remarquable de constater que l'étude génétique nous apprend la transmission héréditaire en dominance de l'ichtyose à forme bulleuse. Alors de l'ichtyose non bulleuse serait recessive.

2°/ A ces arguments il est facile d'opposer des données contraires : les erythrodermies congénitales ichtyosiformes non bulleuses se transmettent également en hérédité dominante. LAPIERE lui même reconnaît la faiblesse des arguments cliniques, pour isoler les ichtyoses diffuses non bulleuses dans leurs formes bulleuses.

Reste l'Histologie : des biopsies de malades porteurs d'erythrodermie ichtyosiforme, dans des zones sans décollement cliniquement perceptible ont révélé l'existence d'une couche ré-

ticulée tout à fait identique à celle constatée sur les altérations bulleuses. A nos yeux, c'est là un premier argument en faveur de la thèse uniciste.

Plusieurs auteurs et nous même avons par ailleurs retrouvé des altérations cytologiques identiques à celles que LAPIERRE dénomme "altération cavitaire" dans des ichtyoses congénitales non bulleuses (tout au moins sur le plan clinique).

En définitive, il semble difficile de trancher le débat (Nous ne prendrons bien entendu pas partie étant donné la pauvreté de notre matériel d'étude. Mais une opposition point par point de ces deux groupes d'affections semble difficilement soutenable, lorsque la différenciation porte, comme seul caractère valable, sur des altérations cytologiques somme toutes assez banales. Nous en avons en effet retrouvé de nombreuses descriptions dans des observations concernant les deux formes.

L'unicité de ces maladies parait bien consacrée par leur place incontestée dans le groupe synthétique proposé par TOURAINE, des polykératoses congénitales et des genodermatoses hyperkeratosiques (Congrès de Dermatologie de Stockholm 1957).

§

- FACTEURS ETIO PATHOGENIQUES -

Quels que soient le degré de la maladie, le siège et l'aspect des lésions, leur mode évolutif qui créent autant d'aspect apparemment différents, on etrou e toujours une lésion constante : l'hyperkeratose.

De nombreuses théories ont été avancées pour l'expli quer, leur multiplicité même indique assez clairement qu'aucune d'elles n'est pleinement satisfaisante.

I°/ La syphilis a été la première cause incriminée. De nombreuses observations datant du siècle dernier, font état de syphilis soit chez les parents, soit chez l'enfant lui même. En fait la regression actuelle et surtout la specificite exigée des critères de syphilis congénitale ont fait litière de cette hypothèse.

2°/ La persistance de l'epitrichium embryonnaire pourrait être pour BOWEN la source de l'hyperkeratose constatée. La date de la disparition de ce revêtement serait en rapport direct avec l'importance des lésions constatées à la naissance. Cette hypothèse n'est plus gère acceptée à l'heure actuelle.

3°/ L'atteinte endocrinienne.

- l'atteinte du corps thyroide et plus précisément l'hypothyroïdie nt été trés souvent notées dans la littérature tant chez la mère que chez l'enfant (BARBEROUSSE et JOMREFRUY - MOURIQUAND).

Par contre, WORINGER et HEC ont présente à la Société française de dermatologie, filiale de Strasbourg en I952, un cas d'erythrodermie ichtyosiforme chez une jeune fille de 20 ans

porteuse d'une hyperthyroïdie.

L'évolution clinique de l'affection cutanée, en particulier l'erythrodermie fut passagèrement influencée par la thyroidectomie.

Plusieurs auteurs relatent l'association d'affections ichtyosiformes congénitales ave des altérations endocriniennes diverses, sans en tirer de conclusion particulière.

J. HALLEZ note l'association de l'ichtyose avec une hyperparathyroidie et une atrophie cortico surrenale.

HUBER, d'une ichtyose et d'un syndrome de CUSHING avec cryptorchidie.

DUPERRAT et BOUCCARD d'une ichtyose et d'un retard pubertaire léger (20 ans).

Il faut insister sur la multiplicité et la diversité des atteintes endocriniennes concomittantes. Seule à notre avis, l'hypothyroidie pourrait être discutée.

4°/ L'Hypovitaminose A.

Par analogie avec les affections où l'on retrouve une altération hypertrophiante de la Keratinisation, de nombreux auteurs ont essayé d'établir des rapports de cause àeffet entre l'hypovitaminose A et l'hyperkératose. (LESTER - HARRIS - KENNETH - PECK - GLICK - CHARGIN - RAPPAPORT etc...)

Certains faits semblent venir appuyer cette façon de voir : HUTSEBAUT a publié un cas d'ichtyose congénitale considérablement amélioré par un traitement à la vitamine A / 300.000 unités par jour en solution aqueuse.

Dans notre observation personnelle, le dosage de la vitamine A et du carotène étaient trés au dessous de la normale. Ce dosage n'a pu être fait chez la mère de l'enfant.

De nombreuses observations viennent montrer que là encore il est difficile de conclure : J. HALLEZ signale que sur I2 dosages de vitamine A effectués dans ses observations, deux seulement ont été inférieurs à la normale (Professeur GOUELLE).

En définitive donc, on ne peut rien affirmer : l'hypothèse d'une hypovitaminose A chez la mère peut être avancée pour J. HALLET. Ce n'est qu'une hypothèse fragile, non confirmée par les dosages effectués et au contraire infirmée par la curieuse observation de BOULGAKOW et ABDELMALEK : ces auteurs signalent que chez une femme ayant un premier enfant atteint de kératome malin diffus congénital un traitement vitaminique intensif n'a pas empêché la répétition lors d'une naissance ultérieure, de cette tare.

5°/ Neurodermatose

L'association fréquente d'une ichtyose congénitale et d'atteintes cérébrales ou oculaires, dans une même famille a fait classer cette affection dans le groupe des géno neurodermatoses (TOURAINE A).

KISSEL et BEUREY notent la présence de troubles électroencephalographiques. SJOGREN a recueilli 28 cas d'erythrodermie congénitale ichtyosiforme, associée à une idiotie congénitale ou à une maladie de LITTLE.

Des atteintes oculaires associée à une ichtyose ont été également souvent rapportées (TAUSSIG - HALLEZ - COCKAYNE - THIBIERGE - Mme STOEBNER).

6°/ Transmission héréditaire

Pour la plupart des auteurs modernes les ichtyoses congénitales représentent des malformations héréditaires de type récessif (BUFFAM - DELNETZ - CHEVALLEY - NEIMANN - GATES - J. HALLEZ - J. HALLET)/

L'étude pertinente de J. HALLET parue en I955 fait le point actuel sur la question : portant sur la critique de 32 observations récentes, elle conclue à la recessivité appuyée sur les deux notions suivantes :

a) le pourcentage élevé de consanguinité chez les parents constitue un argument capital envers l'étiologie héréditaire recessive du kératome malin diffus" 57,7 % dans la forme ... mineure (J. HALLET) - KEMP I95I = 40 % - I6 % dans la forme mineure en I929 (SIEMENS).

b) le pourcentage statistique des enfants atteints dans les familles étudiées : 35 enfants sur 55 que comptent les familles en question (HALLEY). Ceci donne donc un pourcentage de plus de 50 %; nettement supérieur à celui que l'on devait obtenir : en effet "si les enfants atteints sont des sujets homozygotes pour le gène morbide du kératome malin diffus les parents hétérozygotes doivent être indemnes. Dans les familles où nous trouvons un malade, statistiquement nous devons trouver un enfant taré sur quatre, et de plus, vu la grande rareté de la tare, nous devons trouver dans l'ascendance un trés fort pourcentage de consanguinité "(J.HALLET I955).

Pour d'autres auteurs en particulier BIZARD et LANGEVIN, LAPIERE, HANAK et RASKA, la transmission se ferait selon le mode dominant.

LAPIERE a publié le cas d'une famille où la grand'mère, la mère et trois enfants étaient atteints d'erythrodermie ichtyosiforme bulleuse.

HALLEZ conclut qu'il exiete plusieurs gènes responsables des états ichtyosiformes.

En d'autres termes il exiete peu de facteurs étiopathogéniques certains dans les ichtyoses congénitales diffuses. La consanguinité est le seul fait positif retrouvé à l'appui du mode récessif de la transmission héréditaire. L'hypovitaminose A, souvent notée, n'apporte rien de particulier.

§

- C O N C L U S I O N -

Les ichtyoses congénitales diffuses représentent un chapitre confus de la pathologie. Malgré une littérature abondante, il n'existe d'unité, ni dans leur description, ni dans leur qualification.

A propos d'une observation de kératome malin diffus congénital il nous a paru intéressant de replacer cette afection dans le cadre des ichtyoses congénitales diffuses.

a) l'étude clinique parait bien codifiée. Le tableau de ces affections associé à des degrés divers des :

(lésions d'hyperkératose
(lésions d'erythrodermie
(phénomènes bulleux

Ces différentes altérations s'organisent suivant des modes particuliers et nous distinguerons :
des formes non bulleuses de type et de gravité variable, dont la plus grave est le kératome malin diffus, non compatible avec la vie,
des formes bulleuses, que LAPIERE a classé sur un mode superposable au précédent, avec également une forme létale et des formes atténuées.

Le diagnostic différentiel ne nous a guère retenu. Il ne peut être évoqué que par esprit de système, et pour les formes atténuées.

b) l'étude histologique au travers des protocoles anatomiques retrouvés doit être envisagé successivement pour les ichtyoses bulleuses et non bulleuses. Les lésions microscopiques peuvent se classer de manière superposable à la clinique.

Cependant, elles ne résument pas la totalité des observations, et il est nécessaire d'introduire un chapitre spécial des formes de passage.

c) Les données de l'histogenèse des ichtyoses congénitales diffuses mettront en balance le mécanisme de formation de l'hyperkeratose. D'une part, et surtout l'interprétation des lésions cytologiques de l'épiderme et de leur déterminisme histologique dans la formation des bulles.
(ceci aussi bien dans les ichtyoses bulleuses que non bulleuses) deux groupes d'interprétation sont à retenir :
dans le premier la formation des bulles est secondaire à des phénomènes d'exosérose amenant une rupture mécanique des ponts intercellulaires.

dans le deuxième on doit rechercher dans une atteinte cellulaire primitive, la raison des altérations bulleuses constatées. Ces lésions d'altération cavitaire s'accompagnent d'une acantholyse qui pour certains auteurs serait primitive.

Par analogie avec certaines hypothèses soulevée dans l'histogenèse des lésions bulleuses de la maladie de DARIER, nous avançons une autre théorie : une vicration du métabolisme cellulaire, amenant une destruction fonctionnelle des cellules malpighiennes, serait à l'origine de l'acantholyse.

Cette hypothèse de travail serait à étayer par des études histochimiques que nous avons entrepris.

d) Les problèmes nosologiques soulevés par le groupe des affections étudiées s'envisagent au sein des ichtyoses en général : il parait difficile compte tenu des données actuelles de maintenit l'idée classique d'une séparation entre ichtyose congénitale , ichtyose vulgaire

au sein des ichtyoses congénitales en particulier : la dualité des entites cliniques bulleuses et non bulleuse ne semble pas répondre à la majorité des observations : l'étude histologique montre des lésions similaires dans les deux groupes.

e) l'étiopathogénie fait intervenir des facteurs particuliers où la consanguinité est le seul fait positif retrouvé, à l'appui du mode recessif de la transmission héréditaire.

VU le Doyen,
H. HERMANN

VU le Président
de la Thèse,

H. THIRS

VU et PERMIS D'IMPRIMER.
LYON, le 16 Juin 1962.
LE RECTEUR, Président du
Conseil de l'Université.

P. LOUIS.

- B I B L I O G R A P H I E -

Les références qui suivent ne représentent que la liste de celles qui ont servi directement à l'élaboration de ce travail.

Une bibliographie beaucoup plus complète, en particulier en ce qui concerne les articles de fond, antérieurs à I955 pourra être utilement consulté à la fin des deux travaux suivants :

- HALLET (J) - Acta proediatrica belgica - I955 9/I - p.I9-28.

- STOEBNER - ROLLAND - PIEGUE (Mme) - Thèse Strasbourg - Décembre I96I.

*

* *

I - APRA (A)

Sulle alterazioni della cute apparentemente sana del morbo di DARIER - Minerva dermatologica (Torino) I954 - 29/4 - p. 111-113.

2 - ASEL (N) - CHIVINGTON (P)

Congenital ichtyosiforme erythrodermia. Archives of derm. and syph. I95I. 64/I - p. 78-80.

3 - BALLANTYNE (J.W.)

Diseases of the foetus I895.

4 - BALMES J.

Dystrophies ichtyosiformes du nouveau né.
Montpellier Médical I958.
54/3 - pp. 255 - 263.

5 - BARKER (L.P.) and SACHS (W)

Bullous congenital ichtyosiform erythrodermia.
Archives of derm and syph. I953 - 67/5
p. 443-455.

6 - BASEX et DUPRE

Dyskeratose congenitale de Zinsser - Cole et Engmann -
Annales de Derm. et Syph. I957.
84 - p. 497 - 503.

7 - BJARNOS (S)

Erythrodermie congenitale ichtyosiforme. Ses relations avec l'ichtyose vulgaire et l'ichtyose congenitale et les keratoses régionales. Actas Dermo sifiligraphicas I953 - n° 5 - pp. 297

8 - BLOMQUIST (T)

Ichtyose foetale familiale dont I cas chez un seul des deux jumeaux.
Nord med I944 - T. 23 - p. 43I - 436.

9 - BOLGERT (M) LEVY (G) MIKOL (C) Melle KAHN et DELUZARCHE

Lésions bulleuses des aisselles dans un cas de maladie de DARIER, avec étude histologique et cytologique. Ann. Derm et syph.
I954 - 8I - p. 33-42.

IO - BROCQ (L)

Erythodermie congénitale ichtyosiforme avec hyperepidermotrophie.
Ann de Der et syph. I902 - III - p. I-3I

II - BRUHNS (C)

Ichtysis congenita - Handbuch jadassohn I93I - 8-2/I

I2 - BUSTAMAUTE (W) and TEJEDA (M)

Ichtyosis foetalis gravis in two successive pregnancies -
Journal of pediatrics - I950.
36/4 p.50I - 505.

I3 - CASALS (D.A.)

Ichtyose vulgaire eh recessivité sexuelle -
Informacion medicas Cuba. I948.
I2 /3 p. 4.

I4 - CHEVALLEY (M) WEILL - HEULOT (Mme - HERVE (J) MARIT (V)

Hyperkeratose ichtyosiforme maligne.
Archives françaises de pédiatrie.
I95I - 8/4 - p. 399 - 403.

I5 - COCKAYNE.

Inherited abnormalities of the skin and this appendages I933.

I6 - COFANO (AR)

Su di un caso di percheratosi ittiosiforme con eny throdermio. Annali italiani di derm et sif (Napoli)
I955 - I0 - p. 2I3 - 227.

I7 - COLLA (G)

Il cheratòmo maligno diffuso congenito. Minerva ginecologica (Torino)
I956 - 8/24 - p. 999-I003.

I8 - CURTH (H.O.) and MACKLIN (M)

The genetic basis of varians types of ichtyosis in a family group. Americain journal of human genetici - I954 - 6 /4 - p. 37I - 38I

I9 - CURTISS (G.H.)

Bullous congenital ichtyosiform erythrodermia in a girl aged of I7 years.
Arch. of derm and syph. I954 - 64- p. 80-86

20 - DUPERRAT (B)

Les epidermolyses bulleuses congenitales. Rapport avec les ichtyoses. Gazette médicale de France I953 - 60/20 - p. I077 - I083.

2I - DUPERRAT (B) - BOUCCARD (L)

Erythrodermie ichtyosiforme avec dystrophie osseuse et retard pubertaire.
Bull. Soc. Derm. I959 - 6 Juin I959.

22 - DUPONT (A)

Sind dyskeratosis follicularis DARIER, und pemphigus familiaris hereditarius benignus HAILEY - HAILEY zweiverschiedene krankheiten ?
Hautartz I960 - II/2 - p. 75-77.

23 - DUPONT (A)

Note sur l'histologie du pemphigus familial héréditaire bénin (maladie de GOUGEROT- HAILEY HAYLEY - Discussion des rapports de cette maladie avec le DARIER et le Pemphigus vulgaire chronique.
Ann. derm et syoh. I95I - 78 p. 703-7I3.

24 - ELLIS (F.A.)

Vesicular Darier 's disease. Avariant of Darier 's disease.
Arch. of derm. and syph. I950 - 6I - p. 7I5 - 736.

25 - ELLIS (F.A.)

Benign and malign dyskeratosis.
Americain accademy of derm and syph.
Chicago I953 (Rapport).

26 - ECKARDT (F) BORN (E)

Contribution au tableau pathologique de l'ichtyose congenitale. Monatsschrift fur' kinderheil kunden; I955 - I03 p. 5I8 - 522.

27 - ESSIGKE (G)

Zur behandlung der hyperkeratosen unter besonderer berücksich ligungder erythrodermia ichtyosiformis congenitalis brocq. Arzt liche wochensschrift (Berlin) I958 - I3-24 - p. 5 34-537

28 - FALK (A.N. - TRAISMAN (H) - AHERN (G.J.)

Ichtyosis congenita.
Am. Journal of diseases of children. I957 - 93/3 - pp. 259 - 262.

29 - FINNERUD (C.W.) SZYMANSKY (F.J.)

Chronic familial pemphigus, a probable vesicular variant of keratosis follicularis (Arch Derm and Syph) I950 - 6I p. 737-749.

30 - FOURNIER (A) et BOCQUET (J.M.)

Hyperkeratose diffuse congenitale journal des sciences médicales de Lille - I953 - 7I/8.

3I - GARCES (H) DONOSO (F)

Ichtyose foetale aigue. Cas avec survie de plus d'un an. Revista Chilena Pediat. I956 - 27 pp. I58-I62.

32 - GOODMAN (M.H.) and PELS (J.R.)

Bullous dyskeratoses of the darier type -
Arch. of Derm and Syph I94I - 44 - p. 4I-47.

33 -GRISLAIN (J.R.) LEMOINE (P)

Ichtyose foetale - Archives françaises de Pediatrie I959 - I6/2 p. 220-227.

34 - HALLET (J)

Kératome malin diffus congenital. Acta poediatrica belgica - I955 - 9/I p. I9-28.

35 - HALLEZ (J)

Reflexions suggerées par quelques cas d'états ichtyosiformes généralisés.
Thèse Paris Juin I954 n° 564.

36 - HANAK (H) et RASKA (B)

Sur le problème de l'ichtyose chez le nouveau-né.
Ann. Pédiat. (Bâle) I959 - 55 - p. I93 - I99.

37 - JABLONSKA (S) und CHORZELSKI (T)

Zur klassification des pemphigis HAILEY - HAILEY Seine bezichung zum pempligus vulgaris und zur vesiculosën variante des morbus Darier. Dermatologica (Bâle) I958 - II7/I p. 24-38.

38 - KAPLAN (M) GRUMBACH (R) TETU (A)

Un cas d'ichtyose foetale évoluant vers la guérison Archives françaises de pédiatrie I95I - 8 - pp.396 399.

39 - KESSEL (I) JAWETT (J)

Congenital ichtyosis harlequin foetus journal of obstetries and gynecology of the britsh empire. I957 - 64/3 - pp.405 - 406.

40 - LAPIERE (S)

Deux cas familiaux de bébé collodion. Archives belges de dermatologie et syphiligraphie.
I958 - I4/I p. 40-5I.

4I - LAPIERE (S)

Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse létale.
Ann. de Derm et Syph - I957 - 84/I - p. 5 - 2I.

42 - LAPIERRE (S)

Les genodermatoses hyperkeratosique de type bulleux
Ann. de Dermet syph 80/6 - I953 p. 597 - 606.

43 - LAUSECKER (C) et WEISSLINGER (Ch).

Deux nourrissons atteints d'erythrodermie ichtyosiforme de BROCQ.
Bulletin Soc. Française de Derm et Syph. I957.
64 - p. 7I7 - 7I9.

44 - LODIN (A) ENTELO (H) et LAGERHOLM (B)

Vitamine B I2 in the treatment of congenital ichtyosiform erythroderma. Acta dermato venereologica (Stockolm) I957 - 38/I - p. 5I-67.

45 - LORETAN (R)

Erythrodermie congenitale ichtyosiforme bulleuse ; lien hypothétique entre les genodermatoses bulleuses et ichtyosiques.
Revue médicale de la Suisse Romande.
Mars I958 79/3 - p. I52 - I59.

46 - MARIE (J) SERINGE (Ph) BOISSIERE (H) et HEBERT (S)

Ichtyose foetale familiale. Le nourrisson I950 - 38/6 p. 257 - 266.

47 - MERKLEN (F.P.) SOLENTE (G) et DESCHARTRES (A)

Ichtyose grave congenitale.
Bulletin des Sociétés françaises de Derm et Syph.
I952 - 59/9.

48 - MONTAGNANI (A)

Ipercheratosi ittiosiforme congenita bollosa et distrofie cutanea. Minerva dermatologica I956 - 3I/I2.
p. 364 - 374.

49 -MUSUMECI (V)

Recherches histologiques et experimentales sur le mécanisme de formation de la bulle dans l'épidermolyse bulleuse. Minerva dermatologica I956 - 3I/7 p. I94 - 2I0.

50 - MEILANN (M) FACQ (J) STEHLIN (S= et SCHMITT (J) (Nancy)

A propos d'un cas d'ichtyose foetale. Revue de gynécologie et d'obstétrique. I957 - 56/3 - p. 295 - 302.

5I - OELNITZ (A DESCHAMPS - CHABERT - VIGNERON

Pediatrie I952 - 4I/8 - p. II23 - II27.

52 - ORNSKI (O.S.) and MONTGOMERY (H)

Ichtyosis congenita diseases of the skin - I945 - p. 550 - 55I.

53 - PELLERAT (M.J.) et CARIAGE (JL)

Erythrodermie congenitale ichtyosiforme. Bulletin des Sociétés françaises de derm. et syph. I953 - 2 p. I79 - I80

54 - PINKERTON (O.D.)

Cataract associated with congenital ichtyosis A.M.A. Arch. of ophtalmology Chicago - I958 - 60/3 p. 393 -396.

55 -RAKOTOMALALA (Ch.M.)

Contribution à l'étude des dyskératoses cutanées du nouveau-né. Thèse Montpellier I959.

56 - ROLLIER (R) et GRANGETTE (L)

Erythrodermie congenitale ichtyosiforme. Forme de passage avec le kératome malin.
Bulletin des Sociétés Françaises de Derm et syph. I958.

57 - ROE (D.A.)

Polarization optical studies of hyperkeratosis, parakeratosis and dyskeratosis. J. Invest. Derm. I959 - 33/5 - pp. 257 - 266.

58 -SCOTT (O.L.) and STONE (D.G.)

Lamellar desquamation of the newsborn (Collodion baby). Brit journal of derm. I955 - 67/5 p. I89-I95.

59 - SCULLY (D.J.)

Congenital ichtyosiform erythroderma. Arch. of derm and syph. I952 - 62 - pp. 762 - 765.

60 - SHELMIRE (J.B.)

Lamellar exfoliation of the Newborn. AMA Arch. of dermatology (Chicago) 7I/4 - I955 - p. 47I - 475.

6I - SJOGREN (L)

Oligophrehi combined with congenital ichtyosiform erythroderma, spastic syndrom and macularetinal degeneration - Acta genetica et statistica medica. (Bâle) I956 - 6/I - p. 80-9I.

62 - SMITH (N.G.)

Lamellar exfoliation of the Newborn, or ichtyosis congenita. AMA journal of chiseases of children. I959 - 98/2 - p. 249 - 252/

63 - STOEBNER - ROLLAND - PIEGNE (M)

Contribution à l'étude des ichtyoses congénitales chez l'enfant.
Thèse imp Strasbourg I96I n° 84.

64 - TOURAINE (A)

La polykeratose congenitale diffuse.
Presse Médicale I952 - t. 62 p. I289 - I293.

65 - TOURAINE (A)

Rapports sur classification des ichtyoses.
Congrès de dermatologie et syphiligraphie de Stockholm I957.

66 - TOURAINE (A)

Essai de classification des kératoses congénitales annales de derm. et syph I958 - 85/3 - p. 257 - 266.

67 - VAN DER MEIREN (L) et MORIAME (G)

Affection bulleuse congénitale.
Archives belges de Derm et syph. I954 - IO/I p. 64-69.

68 - WATRIN (J) - KISSEL (P) BEUREY (J) et BARBIER (H)

Deux nouvelles génoneurodermatoses : l'épidermolyse bulleuse et l'ichtyose congenitale.
Bulletin des Sociétés françaises de Derm et Syph. I953 - 60/I - p. 66-67.

69 - WEISS (RS) and TOBIAS (N)

Congenital ichtyosiform erythroderma. Arch. derm and syph - I925 - I2 pp. I82 - I94.

70 - WITTLE (C) - LYELL -

Ichtyoses congenitales.
Brit. Journal of derm and syph. I950 - 62 - p. 270 - 273.

7I - WORINGER (Fr) et HEE (P)

Erythrodermie congenitale ichtyosiforme de Brocq
Bulletin des Sociétés françaises de Derm et syph. I952 -
Réunion de Strasbourg Juillet I952.

*
* *

Par ailleurs nous avons largement puisé dans les traités généraux suivants :

- DEGOS - Dermatologie - Flammarion 1953.

- DE GRACIANSKY et BOULLE - Atlas de dermatologie Maloine edit.

- LEVER : Histopathology of the Skin.

- PEARSE - Histochemisky - Theoretical and Applied - 1960.

§

- T A B L E des M A T I E R E S -

Pages

- INTRODUCTI N..... I

- OBSERVATION CLINIQUE et HISTOLOGIQUE..... 4
  - Examen histologique des fragments microscopiques..... I4
  - Etude clinique des ichtyoses congénitales diffuses..... I6

- ETUDE HISTOLOGIQUE..... 28

- HISTOGENESE..... 32

- DISCUSSION NOSOLOGIQUE..... 36

- FACTEURS ETIO-PATHOGENIQUE..... 40

- CONCLUSIONS..... 45

- BIBLIOGRAPHIE..... 48

§